

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 6 月 14 日 (14.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/42390 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C09K 15/20, C11B 5/00, A61K 47/22, 47/18, C08K 5/1545, A23L 1/302

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08495

(22) 国際出願日: 2000 年 12 月 1 日 (01.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/376245 1999 年 12 月 6 日 (06.12.1999) JP

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 新名昭彦 (NIINA, Akihiko) [JP/JP]; 〒230-0017  
神奈川県横浜市鶴見区東寺尾中台10-8 Kanagawa (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

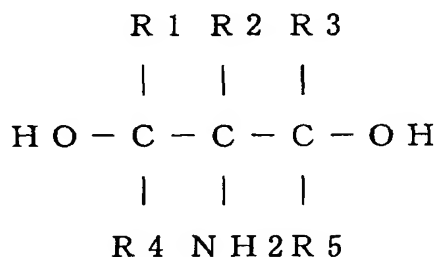
添付公開書類:

— 国際調査報告書

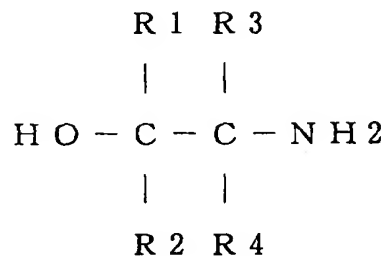
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: STABILIZER FOR UNSATURATED COMPOUNDS OR STUFF CONTAINING THE COMPOUNDS AND METHOD OF STABILIZATION

(54) 発明の名称: 不飽和化合物類とその含有物の安定化剤と安定化法



(1)



(2)

(57) Abstract: A stabilizer for unsaturated compounds which comprises both a vitamin E and an amino alcohol and has a remarkably improved stabilizing effect on unsaturated compounds. The amino alcohol is preferably a compound of general formula (1) or (2), and the unsaturated compounds include retinoids, carotenoids, isoprenoids, polyunsaturated fatty acids, fats, and oils; wherein R1 to R5 are each hydrogen, a hydrocarbon, an alcohol, a sugar, a carbohydrate, or an amine.

/続葉有/

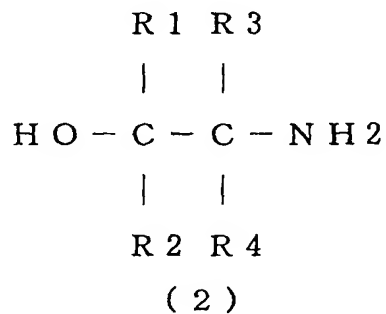
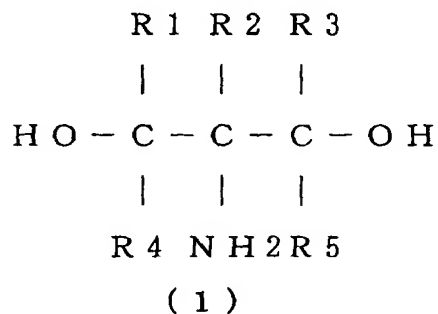
WO 01/42390 A1



(57) 要約:

ビタミンE類にアミノアルコール類を共存させたことにより、不飽和化合物類の安定化効果を著しく向上させた、不飽和化合物類の安定化剤。

アミノアルコール類として下記化学式(1)(2)で表される化合物が好ましく、不飽和化合物類はレチノイド類、カロチノイド類、イソプレノイド類、多価不飽和脂肪酸類、油脂類等である。



(上記式中、R 1～R 5が水素、炭化水素類、アルコール類、糖類、炭水化物類、アミン類を表す。)

## 明 細 書

## 不飽和化合物類とその含有物の安定化剤と安定化法

## 技術分野

本発明は幅広い分野の商品、特に食品、栄養剤、医薬、化粧品、飼料、医療用具、化学品、樹脂やゴム等商品に含有されている不飽和化合物類の化学的安定性を著しく向上し、該不飽和化合物類の有効性や該商品の有効性が極めて長期間保持されると共に色や香りの変化が著しく緩和される等商品価値の向上に極めて効果がある安定化剤に関する。

## 10 発明が解決しようとする課題

レチノイド類、カロチノイド類、イソプレノイド類、不飽和脂肪酸類、ビタミンD類、ビタミンK類、補酵素Q類や油脂類、精油類等不飽和化合物類は有用な物質であり、また食品、栄養剤、医薬、化粧品、飼料、医療用具、化学品、樹脂やゴム等幅広い分野の商品に含有されている。該不飽和化合物類はその化学構造に基づく不安定性の為その有効性を長期間保持することが困難であり、従来各種安定化剤による安定化が試みられてきたが、いまだ十分な安定化剤と安定的用法が確立し得なかった。

分子内に炭素－炭素間二重結合を一個以上もつ不飽和化合物類、特に上記の不飽和化合物類や該不飽和化合物を含有する油脂類、精油類、組成物、製剤、製品等商品は極めて不安定で、光、空気、熱、金属イオン、フリーラジカル、その他反応性物質により容易に反応し、環境条件により分解反応、異性化反応、重合反応、酸化反応、付加反応、置換反応等多彩な反応で変質して有効性を失ったり、色や臭気等商品価値が減じ

たりする。本発明は該不飽和化合物類の安定性を著しく向上させ、該不飽和化合物類を含有する商品の有効性と価値を長期間保持せしめんとするものである。

## 5 課題を解決するための手段

本発明者は、かかる事情に鑑み鋭意研究した結果、レチノイド類、カロチノイド類、イソプレノイド類、不飽和脂肪酸類、油脂類、精油類、ビタミンD類、ビタミンK類等不飽和化合物類とそれらを含有するものの安定性を著しく向上せしめる手段として、ビタミンE類、アミノアルコール類を必須成分として共存せしめることがきわめて有効であることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。

## 発明の開示と構成

本発明の不飽和化合物類は分子内に炭素－炭素間二重結合を一個以上もち反応性が高く不安定な化合物類の総称である。そのうち炭素－炭素間二重結合を二個以上もつ構造の化合物類は更に反応性が高く不安定である。特に反応性が高く不安定な不飽和化合物の例としてレチノイド類、カロチノイド類、イソプレノイド類、多価不飽和脂肪酸類、ビタミンD類、ビタミンK類、補酵素Q類等が挙げることができる。レチノイド類はビタミンA活性を示す化合物やその誘導体でレチノール、レチナール、レチノイン酸等の各種異性体やその誘導体等の総称である。カロチノイド類は $\alpha$ カロテン、 $\beta$ カロテン、 $\gamma$ カロテン、アスタキサンチン、カプサンチン、シトラナキサンチン、リコピン、ビキシシン、ルビキシサンチン、クロシン、カンタキサンチン、アポカロチナール、アナトー等の各種異性体やその誘導体の総称である。イソプレノイド類はイソプレン重合体骨格をもつ天然ゴム、ガタパーチャ、合成ポリイソプレン、スク

- アレン等線状重合体、タキステロール、エルゴステロール等コレステロール類、アビエチン酸、ゲラニオール、ジャスモン、イオノン等テルペノイド等の各異性体やその誘導体の総称である。一価不飽和脂肪酸類は
- 5 カプロレイン酸、ミンデル酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、エライジン酸、ガドレイン酸、エルカ酸、セトレイン酸、セラコレイン酸等他各異性体や誘導体の総称である。多価不飽和脂肪酸類はリノール酸、リノエライジン酸、リノレイン酸、アラキドン酸、エレオステアリン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸等他各異性体や誘導体の総称である。ビタミンD類、ビタミンK類、補酵素Q
- 10 類は各ビタミン活性やプロビタミン活性を示し不飽和二重結合が複数個ある化合物の総称である。また、多価不飽和化合物の含有物は上記多価不飽和化合物を一種以上含有する物質の総称であり、油脂類、精油、天然色素類、食品、医薬、栄養剤、化粧品、飼料、化学品等産業上価値有る広範な商品が該当する。油脂類は菜種油、大豆油、サフラワー油、胡
- 15 麻油、綿実油、桐油、亜麻仁油、紫蘇油他植物油、鮫肝油、鰵油、鯖油、鰹油、鮪油他魚油、牛脂、豚脂、馬油、ミンク油他獣脂やレシチン等磷脂質やこれらの誘導体の総称である。精油はオレンジ油、薔薇油、ジャスミン油、ゼラニウム油、ラベンダー油、テレピン油等やその誘導体の総称である。天然色素はカロチノイド類を含む天然物等やその誘導体の総称である。食品、栄養剤、飼料、医薬、化粧品、医療用具、化学品
- 20 、樹脂やゴムは各々上記不飽和化合物類を一種以上含有する各用途向け商品である。

- 本発明の必須成分であるビタミンE類は、ラジカル捕捉剤としての本質を持つ2-メチルー6-クロマノール構造の各種化合物の総称であり
- 25 、 $\alpha$ トコフェロール、 $\beta$ トコフェロール、 $\gamma$ トコフェロール、 $\delta$ トコフェロール、 $\epsilon$ トコフェロールと各トコフェロールに対応するトコトリエ

ノールのトランス、シス異性体がある。また各々の構造異性体に対し d、l、dl 体の光学異性体がある。また誘導体とは酢酸エステルやカルボン酸エステル、磷酸エステル類やその塩類、磷脂質複合体等公知の化合物の総称である。

- 5 本発明の他の必須成分であるアミノアルコール類は、分子内に脂肪族のアミノ基とアルコール基を各 1 以上もつ化合物である。本発明の不飽和化合物類安定化にはアミノ基とアルコール基が隣接する構造を分子内に 1 以上有し、またアミノ基に隣接または近接するアルコール基の数が多いと安定化効果や安全性等で好ましい傾向が認められた。具体例として化学式 (1) に於いて R<sub>1</sub> ~ R<sub>3</sub> が変化したものの例として、2-アミノ-1-プロパノール、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール、2-アミノ-2-エチル-1, 3-プロパンジオール、2-アミノ-1, 3-ブタンジオール、2-アミノ-3-ヒドロキシメチル-1, 3, 4-ブタントリオール、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3, 4-ブタントリオール、3-アミノ-1, 2, 4, 5-ペンタンテトラール、2-アミノ-2, 3-ジヒドロキシメチル-1, 3, 4-ブタントリオール、2-アミノ-1, 3, 4, 5, 6-ヘキサンペンタール、3-アミノ-1, 2, 4, 5, 6-ヘキサンペンタール、1-アミノ-2, 3, 4, 5-シクロペンタンテトラール、1-アミノ-2, 3, 5, 6-シクロヘキサンテトラール等擬糖やデオキシ体、フルクトサミン、1-アミノフルクトース、スフィンゴシン、スフィンガニン、グルコサミン、ガラクトサミン、マンノサミン、コンドロサミン、加水分解ムコ多糖、キトサン、アミノペクチン、アミノセルロース他、三~七炭素の単糖や多糖とそのデオキシ体の構造を含むアミノアルコールの構造異性体、アミノ基周辺

の構造が類似したアミノアルコール類等を挙げることが出来る。

化学式（２）に於いてR<sub>1</sub>～R<sub>4</sub>が変化したものの例として、１－アミノ－２－エタノール、１－アミノ－２，３－プロパンジオール、１－アミノ－２－プロパノール、１－アミノ－３－プロパノール、１－アミノ－２，２－ジヒドロキシメチル－３－プロパノール、１－アミノ－２－ブタノール、１－アミノ－２，３－ブタンジオール、１－アミノ－２，４－ブタンジオール、１－アミノ－２，３，４－ブタントリオール、２－アミノメチル－２－ヒドロキシメチル－１，３－プロパンジオール、１－アミノ－２，３，４－ペンタントリオール、１－アミノ－２，３，４，５－ペンタンテトラール、１－アミノ－２，３，４，５，６－ヘキサンペントール他、単糖や多糖とそのデオキシ体の構造を含むアミノアルコールの構造異性体、アミノ基周辺の構造が類似したアミノアルコール類等を挙げることが出来る。

誘導体とはアルコールの脂肪酸、多価脂肪酸、硝酸等でのエステル化やカルボキシメチル化、ヒドロキシエチル化、ヒドロキシプロピル化、ポリオキシエチル化、ポリオキシプロピル化、エーテル化等の反応による誘導体、アミノ基が部分的に脂肪酸、多価脂肪酸等アミド化、アルキル化等された誘導体等で、実質的に本発明の不飽和化合物の安定化機能を有する化合物の総称である。アミノアルコールとして上記の例を挙げたが、本発明のアミノアルコール類は上記例によって限定されるものでなく、化学式（１）または化学式（２）で表されるアミノアルコール類であればよい。

本発明に従って不飽和化合物類とその含有物の安定化の為に配合されるビタミンE類の種類、量には特に制限はなく、目的の不飽和化合物の安定化を求められる程度や不飽和化合物を含有する商品の使用目的等に応じて自由に選ばれるが、通常は０．００１～２０重量％程度である。

本発明に従って不飽和化合物類とその含有物の安定化の為に配合されるアミノアルコールおよび／またはその誘導体類の量には特に制限はなく、目的の不飽和化合物の安定化を求められる程度や不飽和化合物を含む商品の使用目的等に応じて自由に選ばれるが、通常は0.001  
5 ～20重量%程度である。

#### 背景技術および本発明の新規性、進歩性

従来、不飽和化合物の安定化の技術は各々の不飽和化合物毎に異なり、多種多様のものが数多く開示されているが、本発明のアミノアルコール類をビタミンE類と組み合わせて配合する安定化技術は開示されてい  
10 ない。また、従来開示されている安定化技術からは、本発明の組み合わせが当業者等により容易に思いつく程度のものでないことは明白である。また、不飽和化合物類、ビタミンE類含有組成物に脂肪族類のアミノアルコール類を配合すると、不飽和化合物類およびビタミンE類が安定  
15 化できるとは全く予見できないことである。

しかしながら、本発明者は外用剤中のレチノイド類安定化について研究を進めるうち、驚くべきことにトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンやアミノ糖類をビタミンE類と組み合わせて配合すると、外用剤中のレチノイド類の化学的安定性が著しく向上することを新規に発見し出  
20 願した（特願平10-176496と特願平10-228486）。更に本発明者は鋭意多価不飽和化合物類の研究を進めたところ、驚くべきことに本発明のアミノアルコール類をビタミンE類と組み合わせて配合することにより、多価不飽和化合物類の化学的安定性が著しく向上し、有効成分としての該不飽和化合物含有量の経時的な減少が極めて有効に  
25 防止できること、更に一価の不飽和化合物類にも有効であることを新規に発見し、本発明を完成したものである。



本発明を適用した不飽和化合物類、特に多価不飽和化合物類とその含有物の化学的安定性が著しく向上する結果、多価不飽和化合物とその含有物の機能、有効性が極めて長時間保持され商品価値が向上するという効果があり、広範な産業分野で極めて有益で進歩性がある。

- 5      上記新規性と進歩性を立証する為、従来開示された技術につき整理してしめす。学術文献として Int J Vitam Nutr Res Vol. 52, No. 3 P241~247 (1982)、油化学 Vol. 38, No. 1 P78~81 (1989)、油化学 Vol. 43, No. 9 P711~718 (1994) に魚油、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ビタミンA、カロチン類等の安定化に関する総説がある。

- 15      レチノイド類はビタミンA活性を示す有用な化合物であるが、高度の共役二重結合を有する分子構造に起因し極めて不安定で、光、空気、熱、金属イオン等により容易に反応する。パルミチン酸レチノールの熱安定性は国立衛生試験所吉岡等の研究報告 (Pharmaceutical Research, P388~391, Vol. 4, 1990) に依ると、60℃10日でシロップ剤中の残存率は76%程度であることが開示されている。

- 20      レチノイド類の安定化技術の開示例は多く、US3906108、US出願第07/719264、US4826828、US4720353、EP323444-A2、特公昭51-6743、特開昭48-48617、特開昭49-69815、特開昭50-13521、特開昭51-95123、特開昭53-134779、特開昭54-88880、特開昭54-98317、特開昭56-140563、特開昭61-145114、特開昭61-212322、特開昭62-51955、特開昭63-290827、特開昭63-245641、特開平2-
- 25

5 8 3 7、特開平 2-1 4 2 7 1 3、特開平 2-2 8 9 5 1 3、特開平  
3-3 8 5 1 9、特開平 4-2 6 6 7 0、特開平 4-2 1 0 9 0 2、特  
開平 4-2 7 0 2 1 8、特開平 5-4 9 1 8、特開平 5-1 7 3 5 0、  
特開平 5-1 1 1 3 6 6、特開平 5-1 2 4 9 6 7、特開平 5-1 3 2  
5 4 2 1、特開平 5-1 3 9 9 5 5、特開平 5-1 6 3 1 4 3、特開平 5  
-3 3 1 0 5 6、特開平 6-3 2 7 1 4、特開平 6-3 2 7 1 5、特開  
平 6-3 2 7 1 6、特開平 6-3 2 7 1 7、特開平 6-3 2 7 1 8、特  
開平 6-3 2 7 1 9、特開平 6-3 2 7 2 0、特開平 6-3 2 7 2 1、  
特開平 6-3 2 7 7 4、特開平 6-4 0 9 0 7、特開平 6-1 7 8 6 7  
10 2、特開平 6-2 4 7 8 5 3、特開平 6-2 6 3 6 3 0、特開平 6-2  
9 3 6 3 8、特開平 6-2 9 3 6 3 9、特開平 6-3 4 0 5 2 5、特開  
平 7-8 2 1 4 3、特開平 7-2 5 7 5 5、特開平 7-3 3 6 5 0、特  
開平 7-6 7 5 7 4、特開平 7-1 1 8 1 4 7、特開平 7-1 6 5 5 6  
7、特開平 7-2 9 1 8 4 7、特開平 8-1 9 3 0 1 9、特開平 9-1  
15 6 9 6 4 2、特開平 10-2 7 9 5 0 4、特開平 10-3 3 0 2 4 5、  
特開平 11-7 9 9 2 9、特開平 11-1 8 9 5 2 3、特開平 11-1  
9 6 7 7 9、特開平 11-2 2 8 3 4 2、特開平 11-2 2 8 3 7 7、  
特開平 11-2 3 6 3 3 1、特表平 6-5 0 0 0 7 9、特表平 10-5  
1 0 5 2 3 等の発明がある。上記発明で、ブチルヒドロキシトルエン（  
20 BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、アスコルビン酸（  
AA）、没食子酸プロピル、 $\beta$ カロチン、トコフェロール、エチレンジ  
アミン四酢酸塩（EDTA塩）、紫外線吸収剤、ノルジヒドログアヤレ  
チン酸（NDGA）、アスコルビル脂肪酸、イソアスコルビン酸、ベン  
ゾフェノン系化合物、シクロデキストリン、塩基性アミノ酸（アルギニ  
ン、リジン、ヒドロキシリジン、オルニチン）、酸性アミノ酸（アスパ  
25 ラギン酸、グルタミン酸、ピロリドンカルボン酸）ペンタエリスリトール

ル脂肪酸エステル、トリメチロールプロパン脂肪酸エステルと水膨潤性粘土鉱物、クエン酸塩、イミダゾール類（ケトコナゾール、ミコナゾール、エコナゾール、イトラコナゾール、フフィコナゾール、テルコナゾール、クロトリマゾール、ブトコナゾール、スルコナゾール）、フェニル- $\alpha$ -ナフチルアミン、ヒドロキノン、亜硫酸ナトリウム、メタ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、チオ亜硫酸ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、チオソルビトール、チオ尿素、チオグリコール酸、システイン塩酸塩、1, 4-ジアゾビスクロ-2, 2'-オクタン、特定ノ非イオン界面活性剤、ポリアルキレンポリアミン類、ポリビニルイミダゾール、ポリビニルピリジン、塩基性アミノ酸ポリマー等をレチノイド類に配合する安定化技術が開示されている。

カロチノイド類の安定化技術の開示例は多く、月刊フードケミカル、1998 No. 1 P 59~64、特開平2-5837、特開平5-25030、特開平5-171144、特開平5-171145、特開平5-247364、特開平5-309260、特開平6-93285、特開平6-199687、特開平7-10739、特開平7-67574、特開平8-12896、特開平8-34931、特開平8-99872、特開平8-332052、特開平9-59669、特開平9-202769、特開平9-238615、特開平9-111139、特開平10-168333、特開平10-248526、特開平10-306225、特開平9-110777、特開平9-111237、特開平11-196779、特開平11-215968、特開平11-285359、特表平10-509590、特表平11-506925等の開示例がある。上記発明で、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキノン（BHQ）、アスコルビン酸（AA）、アスコルビン酸エステル、イソアスコルビン

酸、エトキシクイン、可溶性卵殻膜、没食子酸、没食子酸プロピル、カフェー酸、ビタミンA類、トコフェロール、酢酸トコフェロール、スクアレン、フラバノール、フラボノイド、メチオネート、麩酸、ポリフェノール、エチレンジアミン四酢酸塩（EDTA塩）、紫外線吸収剤、マンネンロウ抽出物、山桃抽出物、ノーストック抽出物、葡萄抽出物、葡萄種子抽出物、ルウ抽出物、フェンネル種子抽出物、リグニン誘導体、桂皮酸誘導体、紫根抽出物、シクロデキストリン、多価有機酸とグリシン、ノルジヒドログアヤレチン酸等をカロチノイド類に配合する安定化技術やカプセル化、脱酸素剤と密閉、含浸多孔質粉体、含有ゲル乾燥等の安定化技術が開示されている。

イソプレノイド類では天然ゴムの安定化等以前より多くの技術が開示されており、US 3 2 4 4 6 8 3、US 3 6 5 8 7 6 9、特開平4-27374、特開平5-115542、特開平5-186640、特開平5-276871、特表平6-200077、特開平8-59884、特開平8-118377、特開平8-209122、特開平8-231979、特開平9-157150、特開平10-139926、特表昭61-501030、特表平8-92370、特表平11-513676等の発明がある。上記発明の明細書で、クロロゲン酸、カフェー酸、フェルラ酸、アスコルビン酸、ルチン、ケルセチン、ビタミンA、トコフェロール、胡麻油、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、2, 2'-メチレンビス[6-( $\alpha$ -メチルーベンジル)-p-クレゾール]、ヒンダードポリフェノール、亜硫酸ナトリウム、ジイソオイゲノール、イオノール、南天抽出物、N-アリール置換ジフェニルジアミン、N-アルカリール置換ジフェニルジアミン、芳香族アミノ置換フェノール、N, N'-ジー置換-pフェニレンジアミン類、置換ジフェニルアミン類、2, 2, 4-トリメチ

- ル-1, 2-ジヒドロキノリン、6-エトキシ-1, 2-ジヒドロ-2, 4-トリメチルキノリンN-[4-(4-置換アニリノ)フェニル]マレイミド類、3, 4, 5-三置換フェニルホスファイト類、長鎖アルキルフェノール、長鎖アルキルメルカプタン、シクロアルカンチオール、ハロゲン化チオフェノール、ジチオカルバミン酸類、ヒドロキシチオジフェニルエーテル類、N-フェニルナフチルアミン、2-メルカプトベンズイミダゾール、2-ヒドロキシフェニル-1, 3, 5-トリアジン類、等をイソプレノイド類に配合する安定化技術が開示されている。
- 10 多価不飽和脂肪酸類に関しても安定化技術の開示例は多く、ビタミン62巻11号P601~619(1988年)、ビタミン73巻1号P63~64(1999年)、月刊フードケミカル、1998No. 1P59~64、特開平5-86359、特開平5-171144、特開平5-171145、特開平6-49479、特開平6-54666、特開平15 6-157351、特開平6-172782、特開平6-178672、特開平6-192681、特開平6-271892、特開平6-298642、特開平6-303902、特開平7-8221、特開平7-157351、特開平7-227227、特開平8-23985、特開平8-89167、特開平8-116878、特開平8-239685、特開平20 9-65864、特開平9-111237、特開平9-137183、特開平10-30781、特開平11-196779、特表平5-500606等がある。上記発明の明細書で、BHA、BHT、アスコルビン酸、イソアスコルビン酸、アスコルビン酸脂肪酸エステル、ソルビン酸、蔗糖脂肪酸エステル、没食子酸プロピル、グアヤク脂、ノルジヒドログアヤレチック酸、クエン酸イソプロピル、ビタミンA類、25  $\beta$ カロチン、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチル-6-クロマノール、

トコフェロール、トコフェリルヒドロキノン、カテキン、茶抽出物、胡麻抽出物、南天抽出物、葡萄抽出物、葡萄種子抽出物、プロアントシアニジン、山桃抽出物、 $O$ -グリコシルイソビテキシン、スフィンゴミエリン、レシチン、バター、燐脂質、食酢、柑橘類ジュース、胡麻油、綿実油等を多価不飽和脂肪酸類に配合する安定化技術が開示されている。

ビタミンD類、ビタミンK類の安定化技術の開示例としては、特開昭62-51955、特開平2-289513、特開平4-26670、特開平5-124967、特開平5-279260、特開平6-219952、特開平11-196779等がある。上記発明の明細書で、BHT、BHA、トコフェロール、アスコルビン酸、 $\beta$ カロチン、没食子酸プロピル、 $O$ -グリコシルイソビテキシン等をビタミンD類、タミ

K類に配合する安定化技術が開示されている。

補酵素Q類、特開昭53-56315、特開昭55-81813、特開昭57-106627、特開昭58-92609、特開昭58-113127、特開昭58-113127、特開昭60-1125、特開昭60-25918、特開昭60-25918、特開昭60-89442、特開平2-289513、特開平4-26670、特表平10-510523等がある。上記発明の明細書で、トコフェロール、フィトナジオン、ポリオキシエチル硬化蓖麻子油、レシチン、大豆油、コーン油、ソルビタンモノラウレート、ビタミンB2、ピロガロール、水素添加レシチンと中性アミノ酸、ポリグリセリン脂肪酸エステルと水溶性高分子で粉体、 $\gamma$ シクロデキストリン、環状 $\beta$ -D-グルカン等を補酵素Q類に配合する、安定化技術が開示されている。

油脂類に関しても安定化技術の開示例は多く、ビタミン62巻11号P601~619(1988年)、家政学研究Vol. 41, No. 2 P91-96(1995)、J. Agric. Food. Chem. Vo

1. 42, No. 6 P 1291~1294 (1994)、J. Food  
Sci. Vol. 47, No. 5 P 1745~1748 (1982)、  
特開昭52-31817、特開昭53-134779、特開昭59-1  
4395、特開昭63-290827、特開平2-189394、特開  
5 平5-86359、特開平5-227897、特開平6-57287、  
特開平7-41791、特開平7-48590、特開平7-63560  
、特開平7-238294、特開平8-89167、特開平8-116  
878、特開平8-173035、特開平8-173036、特開平8  
-225783、特開平9-137183、特開平9-208986、  
10 特開平10-140152、特開平10-140178、特開平10-  
201417、特開平11-12592、特開平11-75691、特  
表平10-508287、特表平11-506496等有る。上記報  
文や発明の明細書で、BHA、BHT、アスコルビン酸、イソアスコル  
ビン酸、アスコルビン酸脂肪酸エステル、蔗糖脂肪酸エステル、没食子  
15 酸プロピル、グアヤク脂、ノルジヒドログアヤレチン酸、クエン酸イソ  
プロピル、ビタミンA、ビタミンAアセテート、 $\beta$ カロチン、トコフェ  
ロール、1, 2-ジアシルーグリセロー3-ホスホー2-ヒドロキシエ  
チルー2, 5, 7, 8-テトラメチルー6-ヒドロキシクロマン、カテ  
キン、茶抽出物、胡麻抽出物、南天抽出物、葡萄抽出物、山桃抽出物、  
20 リグニン、レシチン、燐脂質、グルタチオン、4, 4'-メチレンビス  
(2, 6-ジ-*t*-ブチルフエノール)、2, 6-ジ-*t*-ブチルーークレゾール、1, 6-ヘキサンジオールビス-3-(3, 5-ジ-*t*-  
ブチルー4-ヒドロキシフエノール) プロピオネート、4, 4'-ブ  
チリデンビス(3-メチルー6-*t*-ブチルフエノール)、4, 4'-  
チオビス(3-メチルー6-*t*-ブチルフエノール)、エトキシキン(  
25 6-エトキシ-1, 2-ジヒドロ-2, 2, 4-トリメチルキノリン)

- 、N、N-ジフェニル-p-フェニレンジアミン、フェニル- $\beta$ -ナフチルアミン、クロロゲン酸、カフェー酸、フェルラ酸、ローズマリー抽出物、セージ抽出物、ポリフェノール、 $\gamma$ -マンゴスチン、シクロデキストリン、珪藻土、モノグリセライド、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、
- 5 食酢、柑橘類ジュース等を油脂類に配合する、安定化技術が開示されている。上記公知文献から新規性は明白で、安定化の有効性と対象化合物の広範性の他安全性や経済性等該産業分野で顕著な進歩性がある。

本発明を実施するための最良の態様

- 10 本発明は産業上広範に利用できるもので、本明細書にそのすべての実施の態様を記述することは不可能である。代表的な例をあげて以下説明するが、本発明の範囲はこれによって制限されるものではない。

- 食品、栄養剤、飼料、医薬、香粧品、医療用具等の用途は人や動物に経口、静注、注射、粘膜、口腔、組織、皮膚等直接摂取或いは接触する
- 15 物であり、安定化の有効性と共に安全性が重要視される。本発明の必須成分のトコフェロール類、アミノアルコール類は一般的な安全性のレベルから安全な化合物であるが、使用目的に応じその中から選択しうる。

- 天然品、圧搾油、精製品、加工品、配合組成物、添加物等他不飽和化合物を含む物質の商品形態は多様であるが、本発明の適用はいずれの形態にも可能である。また生産段階、加工段階、流通段階、消費段階等の
- 20 多様な段階で適用可能である。上記多様な形態の多様な段階で本発明の成分組成物を添加剤として適用すること、本発明の構成成分を個別に配合しつつ加工して適用すること、原材料に本発明の構成成分を一部分含む場合に不足分を補充して適用すること等いずれも可能であると共に、
- 25 他の公知の従来技術を合わせて適用することも勿論可能であって、本発明はこれらにより制限されるものでない。光、空気、熱、金属イオン、



フリーラジカル、その他反応性物質等の要因を極力遮断することが重要であるが、対象となる商品によって経済性、安全性、要求される属性等の為上記要因を遮断できない場合に本発明の有効性が高いが、組み合わせにも本発明の有効性が発揮できるのである。また上記産業分野で微生物の抑制は許容される程度に必要であり公知の抑制技術と組み合わせることが可能である。

上記産業分野での本発明の適用物の物理的形態と実施の態様には制限はなくどのような形態も可能であり、例えば固体状、液体、気体状やその共存状態、疎水相、親水相、有機溶剤相やその共存状態、可溶化状、懸濁状、乳化状、ゲル状やその共存状態等いずれも可能である。不飽和化合物の反応性は高く環境条件により分解反応、異性化反応、重合反応、酸化反応、付加反応、置換反応等多彩な反応で劣化するが、上記物理的形態と環境条件の違いによりどの反応が主要となるか、どの素反応を阻害することが重要か異なってくるとおもわれる。しかしながら、不飽和化合物と本発明の成分の1以上が近接して存在することにより安定化の効率が高くなるので物理的形態にしたがって本発明の成分の種類と量比の設計を変更しながら適用することが重要である。

本発明の実施態様の例として添加剤の場合、上記分野毎の容認条件や被添加物の物理的形態、要求属性等により変化するが、該不飽和化合物が被添加物に適切な状態で可溶化、懸濁、乳化、ゲル化し易いように高濃度の該不飽和化合物を含む可溶化組成物、懸濁組成物、分散組成物、乳化組成物、乾燥微粉体、マイクロカプセル、ゲル組成物、固化物等の状態にする公知の方法が可能である。不飽和化合物は反応により生成した揮発性の高い低分子化合物を含有しその低分子化合物が逐次的な反応や臭気の原因となることが知られている。上記添加物類の製造過程中に低分子化合物が除去できる工程があることが好ましい。

粉体化する場合公知の粉体化法が可能であり、初めに溶液、懸濁液、乳化液、ゲル化液等を製造後、噴霧乾燥、凝固液中噴霧他の方法で粉体化することもできる。従って基本技術には可溶化、懸濁、乳化、ゲル化等による該不飽和化合物と本発明成分とのミクロ構造化した共存状態の組成物製造技術が適用される。

- 5 不飽和化合物の極性は分子内の疎水性部分と親水性部分の構造と量比に依って疎水性から親水性と変化する。また、要求される属性等の為該不飽和化合物との共存物の極性も疎水性から親水性までおおきな幅で振れることも有り得る。本発明はこれにより制限されるものではなく、本
- 10 発明の構成成分の極性を変化させて好ましいミクロ分布状態を得ることができる。即ち本発明のビタミンE類、アミノアルコール類、ポリフェノール類に疎水性や親水性の基を導入しその極性をコントロールすることができる。非誘導体のビタミンE類はフェノール性水酸基が親水性でイソプレノイド基が疎水性の化合物で、二相系ではフェノール基が水相
- 15 付近に存在しイソプレノイド基が油相に展開する確率が高いと考えられる。非誘導体のアミノアルコール類はそれ自体が分子内に大きな非極性基を有する場合を除いて一般的に親水性が高く、水相を動き回る確率が高いと考えられる。該不飽和化合物は極性に依ってどの付近に存在する確率が高いか変化すると考えられる。どのような物理形態の場合でも各
- 20 構成分子同士が衝突し易い状態にしてやることは望ましい。

- 本発明は適用形態に制限はないが、不飽和化合物、ビタミンE類、アミノアルコール類、ポリフェノール類の極性バリエーションに幅広く対応するには両親媒性の分散剤や界面活性剤を共存させるのが好ましい。両親媒性物質には制限はなく構成成分との親和性、系の物理的形態を安定化できる組み合わせから設計選択すると共に、その分野で許容される
- 25 安全性、要求される属性、取り扱いの容易さやコスト等を考慮して選択

することが可能である。

一般的に組み合わせが変化しても対応し易いのは乳化系であり、水中油型（ $O/W$ ）、油中水型（ $W/O$ ）、水中油中水型（ $W/O/W$ ）、油中水中油型（ $O/W/O$ ）やラメラ型、リポソーム型等いずれも可能である。可溶化系では他の共存化合物等が物理的安定性や化学的安定性に与える影響が出やすい面があるが、乳化系では共存化合物の影響をうけにくい傾向が認められ好ましい。

界面活性剤としてノニオン性やイオン性の公知の化合物を用い得るが、乳化系においては界面にアミノアルコールを引き付けるアニオン界面活性剤が共存すると不飽和化合物の化学的安定性の向上に好ましい傾向がみとめられた。また中でもアニオン性解離基と疎水性基を有する高分子化合物の共存は不飽和化合物の化学的安定性の向上や乳化系の安定性の向上に好ましい傾向が認められた。尚、アミノアルコール類、アニオン性高分子の双方の重合度が極めて大きいと、生成するイオンコンプレックスがゲル化、析出する場合もあり、その場合ゲルをコントロールして適用する必要がある。

他の公知の酸化防止剤を追加して配合することも可能であるが、必須成分系に追加してもそれ程著しい効果はみとめられず、加成性の効果程度のものが殆どであった。しかしながら、特別な構造を有する化合物であるカテキン類および／またはタンニン類と組み合わせた所、他の構造の酸化防止剤と異なり、相乗効果による不飽和化合物類の更なる安定化が達成された。カテキン類、タンニン類は植物から抽出されるポリフェノール混合物であり、縮合型、非縮合型、単量体、重合度や由来等による本発明の制限は無い。天然由来の抽出物には骨格構造の異なるポリフェノールの単量体や多量体が混合しているのが普通であり、エピカテキン、ガロカテキン、エピガロカテキン、ガロタンニン、エラジタンニン

、プロシアニジン、プロアントシアニジン、アピゲニン、フラボノイド等特定の構成単位の骨格構造を例示することができるが、他の成分をも含むものを除外するものではない。

5      その他上記産業分野で公知の成分即ちキレート化剤、抗菌剤、紫外線吸収剤、光散乱剤、ビタミン類、ホルモン類、色素、顔料、香料、薬剤、植物成分、動物成分等や他の公知の化合物を併用できることは言うまでも無い。

10      公知の安定化技術によると不飽和化合物は相互に他の不飽和化合物の安定化剤として利用されており、また上記産業分野では多種の不飽和化合物の機能を併せて利用することや取り扱い上混合物とすることも多く、また天然物中に多種の不飽和化合物が共存しているのが普通である。これら多種多様な態様につき例示できないので混合物の例示の代表的な例をいくつか示すに止める。以下、具体的な実施の態様を実施例として記載するが、本発明はこれにより制限されるものではない。

15      不飽和化合物は非常に反応し易い化合物であり、反応生成物には揮発性の高い異臭物質があり品質を劣化させる一つの要因と成っている。揮発性物質を分析することも評価法の一つである。ビタミンA類は非常に反応し易い化合物であり、主要反応生成物の1つは非常に低い閾値レベルを有しシダーウッド又はラズベリー芳香を有する $\beta$ イオノンであり、  
20      ビタミンAの品質を調べるために使用できる。ビタミンAは無味無臭でありスプレードライビタミンAはより安定であるが、経時的に反応して $\beta$ イオノンの臭気がするように成る。具体的な実施例としてコーン油中のレチノールパルミテートの安定化を行なった。

#### 25      実施例 1

光から遮蔽されてロータリーエバポレーターに装着された100ml

- 丸底フラスコに、レチニルパルミテート（BASF／100IU／g 含量55%）100g、Emix 80（エーザイ／80%大豆トコフェロール含有）15g、スフィンゴシン（含量90%）30gを入れる。丸底フラスコに浸漬チューブを備え付けるが、これは容器を窒素でスパージするために使用できる。揮発性物質は冷フィンガーコンデンサー上に集める。サンプルを最初に0.1mm水銀の真空下において脱気する。次いで窒素スパージを100ml／分の流速で導入する。サンプルは120℃に維持された油浴に容器を浸漬することで120℃の温度に早く加熱する。真空度を0.1～0.2mm水銀に保ち生成物をこれらの条件下で30分間加熱する。その後窒素で飽和させ30℃まで冷却する。レチニルパルミテート：トコフェロール：スフィンゴシン：油脂の比率は重量で1：0.3：0.66：0.93である。このようにして製造した油剤型の添加物を蓋裏にアルミ箔積層ポリエチレンシートを挟んで締め付けた10ml褐色ビン10本に8gずつ分取し45℃恒温槽に保存して経過を追って分析した。

### 比較例1～3

- 比較例1ではスフィンゴシンを、比較例1ではトコフェロールを、比較例3ではトコフェロールとスフィンゴシンを配合しなかった他は実施例1と同様にして精製し保存および分析をおこなった。50℃での揮発性物質は下記方法を用いてガスクロマトグラフィーにより分析した。約0.10gの試験物質を秤量して冷却スパージチューブ中に直接入れ、Tekmarユニット上に直ちにおく。サンプルを50℃に加熱し、10～20ml／分の容積流量で4分間にわたり窒素でパージする。揮発性物質はTenax GC吸着剤を含有したトラップに集める。完了したら、トラップを2分間かけて100℃まで前加熱する。次いでトラップ

を 180℃の脱着温度で4分間にわたりバックフラッシングする。移送ライン及び切替えバルブを200℃で維持する。サンプル取付ブロックは100℃で維持する。脱着された揮発性物質をインテグレーター付きガスクロマトグラフ中にフラッシングする。検出器はフレイムイオン化  
 5 タイプである。溶融シリカキャピラリーカラムは0.25mmの内径で50メートル長である。キャピラリーカラムはDB-1タイプである。ガスクロマトグラフではスプリットインジェクションフローを用いる。初期オープン温度は40℃である。クロマトグラフは、オープンの温度を10℃/分の速度で350℃まで昇温プログラム化している。初期オープン  
 10 オープン保持時間は5分間である。インジェクター温度は200℃で、検出器温度は350℃である。

表-1 揮発性物質の分析結果

	実施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3
15 経過期間 (日)	90	90	60	60
総ピーク面積	2152	9487	49907	685793
$\beta$ イオノン面積	102	798	2579	9968

実施例 1 が他と比較し揮発性物質の生成が少なく安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。

20

## 実施例 2

実施例 1 の油性添加物を油相の一部として乳化物を製造した。真空乳化機を用い、実施例 1 の精製物 30 g、Pemulen TR2 (グッドリッチ・アクリル系高分子界面活性剤) 0.4 g ブチルパラベン 0.  
 25 02 g を超音波分散した懸濁液を、減圧下アラビアガム 5 g ゼラチン A 100 ブルーム 5 g オレイン酸化 COS-PN (君津化学/キトサンオ

リゴ糖の35%オレイン酸化物) 1. 5 g 1-アミノ-1-デオキシグルシトール0. 5 g ポリグリセリン脂肪酸エステル (ポリエムK-30) 1. 5 g エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0. 01 g メチルパラベン0. 03 g デヒドロ酢酸0. 05 g 精製水50 g の溶液に滴下しながらホモミキサーで70℃、20分間攪拌乳化して乳酸でPH7. 4に中和後30℃迄冷却する。こうして乳化剤型の添加物を製造した。

#### 比較例4～6

比較例4では実施例1の油性添加物に替えて比較例1の油性添加物としオレイン化COS-PNと1-アミノ-1-デオキシグルシトールに替えてトリエタノールアミン2. 0 g とし、比較例5では実施例1の油性添加物に替えて比較例2の油性添加物とし、比較例6では実施例1の油性添加物に替えて比較例3の油性添加物としオレイン化COS-PNと1-アミノ-1-デオキシグルシトールに替えてトリエタノールアミン2. 0 g とした他は実施例2と同様にして乳化し、ビタミンE類および/またはアミノアルコール類を配合しない他は実施例2と同様の乳化物を製造した。

上記乳化物をアルミ箔積層ポリエチレン袋に5 g ずつ分注し、45℃恒温槽に保存して経過を追って分析した。分析は試料から有機溶媒で可溶成分を抽出し下記条件により液体クロマトグラフ法で行った。カラム: Inertsil ODS-II。移動相: アセトニトリル・クロロホルム・水。検出器: UV300～350。カラム温度: 35～45℃。

表-2 乳化物中のレチニルパルミテート残留率

	実施例2	比較例4	比較例5	比較例6
経過期間(日)	120	120	90	90

レチニルパルミテート      9 3      5 2      2 1      < 1 0  
 残留率 (%)

実施例 2 が他と比較しレチニルパルミテート残存率が高く安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。

5

### 実施例 3

実施例 2 の乳化物 1 0 0 g と 2 0 % デキストリン 1 0 % ゼラチンを含む水溶液 1 0 0 g とを混合攪拌した後、温度 6 0 °C で単一成分ノズルを用い高圧で噴霧塔の疎水珪酸の霧中に噴霧した。まだ湿っている粉体を  
 10 室温の流動式乾燥機で乾燥して 4 . 2 % の含水率とし粉体剤型の添加物を製造した。

### 比較例 7 ~ 9

実施例 2 の乳化物を比較例 4 ~ 6 の乳化物とした他は実施例 3 と同様  
 15 にしてそれぞれビタミン E 類を添加しない粉体、アミノアルコール類を添加しない粉体、どちらも添加しない粉体を製造した。

上記粉体をアルミ箔積層ポリエチレン袋に 5 g ずつ分取し、4 5 °C 恒温槽に保存して経過を追い分析した。分析は試料から有機溶媒で可溶成分を抽出し下記条件により液体クロマトグラフ法で行った。カラム : I  
 20 n e r t s i l O D S - II 。移動相 : アセトニトリル・クロロホルム・水。検出器 : U V 3 2 0 ~ 3 3 0 n m 。カラム温度 : 3 5 ~ 4 5 °C 。

表 - 3      乳化物中のレチニルパルミテート残留率

	実施例 3	比較例 7	比較例 8	比較例 9
25 経過期間 (日)	1 2 0	1 2 0	9 0	9 0
レチニルパルミテート	9 6	6 2	2 8	< 1 0



## 残留率 (%)

実施例 3 が他と比較しレチニルパルミテート残存率が高く安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。

- 5      カロチノイド類は非常に不安定で多種多様の安定化方法が試みられているが満足できるものでない。

## 実施例 4

- 10      光から遮蔽されてロータリーエバポレーターで使えるように備え付けられた 100 ml 丸底フラスコに、 $\beta$  カロチン 30 C (ロッシュ/綿実油中含量 30%) 100 g Emix 80 (エーザイ/80%大豆トコフェロール含有) 10 g スフィンガニン (含量 90%) 20 g を入れる。丸底フラスコに浸漬チューブを備え付けるが、これは容器を窒素でスパージするために使用できる。揮発性物質は冷フィンガーコンデンサー上
- 15      に集める。サンプルを最初に 0.1 mm 水銀の真空下において、サンプルを脱気する。次いで窒素スパージを 100 ml / 分の流速で導入する。サンプルは 120°C に維持された油浴に容器を浸漬して 120°C の温度に早く加熱する。真空度を 0.1 ~ 0.2 mm 水銀に保ち生成物をこれらの条件下で 30 分間加熱する。その後窒素で飽和させ 30°C まで冷
- 20      却する。 $\beta$  カロチン : トコフェロール : スフィンガニン : 油脂の比率は重量で 1 : 0.27 : 0.6 : 2.5 である。このようにして製造した油剤型の添加物を蓋裏にアルミ箔積層ポリエチレンシートを挟んで締め付けた 10 ml 褐色ビン 10 本に 8 g ずつ分取し 45°C 恒温槽に保存して経過を追って分析した。

比較例 10 ではスフィンガニン、比較例 11 ではトコフェロールを、比較例 12 ではトコフェロールとスフィンガニンを配合しなかった他は実施例 4 と同様にして精製し保存および分析をおこなった。実施例 1、比較例 1～3 のガスクロマトグラフ分析と同様に反応生成物である揮発性の高い匂い成分を安定性の指標として以下の結果をえた。

表－４ 揮発性物質の分析結果

	実施例 4	比較例 10	比較例 11	比較例 12
経過期間（日）	90	90	60	60
10 総ピーク面積	1650	8591	35942	489793

実施例 4 が他と比較し揮発性物質の生成が少なく安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。

分析は試料から有機溶媒で可溶成分を抽出し下記条件により液体クロマトグラフ法で行った。カラム：Inertsil ODS-II。移動相：アセトニトリル・クロロホルム・水。検出器：UV370～380。カラム温度：35～45℃。

表－５ 油状物中の $\beta$ カロチン残留率

	実施例 4	比較例 10	比較例 11	比較例 12
20 経過期間（日）	120	120	90	90
$\beta$ カロチン	94	56	25	<10
残留率（％）				

実施例 4 が他と比較し $\beta$ カロチン残存率が高く安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。

光から遮蔽されてロータリーエバポレーターで使えるように備え付けられた 100 ml 丸底フラスコに、魚油 100 g Emix 80（エーザイ／80%大豆トコフェロール含有）12 g DLスフィンゴシン（含量 90%）22 g を入れる。丸底フラスコに浸漬チューブを備え付けるが、これは容器を窒素でスパージするために使用できる。揮発性物質は冷フィンガーコンデンサー上に集める。サンプルを最初に 0.1 mm 水銀の真空下において、サンプルを脱気する。次いで窒素スパージを 100 ml / 分の流速で導入する。サンプルは 120°C に維持された油浴に容器を浸漬して 120°C の温度に早く加熱する。真空度を 0.1 ~ 0.2 mm 水銀に保ち生成物をこれらの条件下で 40 分間加熱する。その後窒素で飽和させ 30°C まで冷却する。魚油：トコフェロール：DLスフィンゴシンの比率は重量で 1 : 0.1 : 0.2 である。このようにして製造した油剤型の添加物を蓋裏にアルミ箔積層ポリエチレンシートを挟んで締め付けた 10 ml 褐色ビン 10 本に 8 g ずつ分取し 45°C 恒温槽に保存して経過を追い分析した。

#### 比較例 13 ~ 15

比較例 10 では DLスフィンゴシンを、比較例 11 ではトコフェロールを、比較例 12 ではトコフェロールと DLスフィンゴシンを配合しなかった他は実施例 5 と同様にして精製し保存および分析をおこなった。実施例 1、比較例 1 ~ 3 のガスクロマトグラフ分析と同様に反応生成物である揮発性の高い匂い成分を安定性の指標として以下の結果をえた。

表一 6 揮発性物質の分析結果

	実施例 5	比較例 13	比較例 14	比較例 15
経過期間（日）	90	90	60	60

総ピーク面積      1 3 6 9      7 6 3 8      4 2 8 9 6      4 8 2 8 7 9

実施例 5 が他と比較し揮発性物質の生成が少なく安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。

## 5 実施例 6

真空乳化機を用い、補酵素 Q10 を 1.0 g  $\alpha$  トコフェロール 0.8 g  
ステアリン酸 3.0 g セチルアルコール 2.0 g ワセリン 5.0 g 流動  
パラフィン 20 g ブチルパラベン 0.08 g ポリオキシエチレン (10  
10 モル) 3.0 g を混合加熱溶解し 70°C に保った油相を、グルコサミン  
2.0 g ポリエチレングリコール (1500) 4.0 g を精製水 50 g  
グリセリン 5 g エタノール 5 g エチレンジアミン四酢酸 0.1 g メチル  
パラベン 0.1 g を混合加熱溶解し 70°C に保った水相に減圧下滴下し  
ながら予備乳化した後、ホモミキサーで 30 分間攪拌し均一に乳化して  
15 乳酸で pH 7.0 に中和後 30°C 迄冷却する。こうしてクリーム状の皮膚外用剤を製造した。

## 実施例 7

茶カテキン類 0.1 g エラジタンニン類 0.1 g プロアントシアニン  
類 0.1 g を配合したこと以外は実施例 6 と同様にして皮膚外用剤を  
20 製造した。

## 比較例 16 ~ 18

比較例 16 ではグルコサミン 2.0 g に替えてトリエタノールアミン  
1.65 g とし、比較例 17 では  $\alpha$  トコフェロール 0.8 g を配合しない、  
25 比較例 18 ではグルコサミン 2.0 g に替えてトリエタノールアミン  
1.65 g とし  $\alpha$  トコフェロール 0.8 g を配合しない以外実施例 6

と同様にしてそれぞれ皮膚外用剤を製造した。

上記皮膚外用剤を内面をエポキシ樹脂コートしたアルミニウムチューブに10gずつ分取し空気を排除しつつ密閉した。45℃恒温槽に保存して経過を追って分析した。分析は試料から有機溶媒で可溶成分を抽出し  
5 下記条件により液体クロマトグラフ法で行った。カラム：Inertsil ODS-II。移動相：アセトニトリル・クロロホルム・水。検出器：UV370～380。カラム温度：35～45℃。

表 7 皮膚外用剤中の補酵素Q10残留率

10	実施例 6	実施例 7	比較例 16	比較例 17	比較例 18
経過期間 (日)	150	150	150	90	90
補酵素 Q10	89	96	55	19	<10
残留率 (%)					

実施例 6、実施例 7 が他と比較し補酵素 Q10 残存率が高く安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。実施例 7 が実施例 6 と  
15 比較して更に安定化しているが、これは本発明に係る効果である。

#### 実施例 8

スフィンゴシンに替えてトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンの部分イソステリルエーテル体とした他は実施例 1 と同様にしてレチノール  
20 パルミテートの油性添加剤を製造した。

#### 比較例 19～21

比較例 19 ではトコフェロールを比較例 20 ではトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンの部分イソステリルエーテル体を比較例 21 では  
25 トコフェロールとトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンの部分イソ

ステリルエーテル体配合しなかった他は実施例 7 と同様にして製造し保存および分析をおこなった。

5 実施例 8 および比較例 19 ～ 21 の組成物の揮発性物質の分析結果は実施例 1 および比較例 1 ～ 3 と類似し下表の通りであった。

表一 8 揮発性物質の分析結果

	実施例 8	比較例 19	比較例 20	比較例 21
経過期間 (日)	90	90	60	60
10 総ピーク面積	2480	9850	55716	705469
$\beta$ イオノン面積	109	889	3511	10737

実施例 8 が他と比較し揮発性物質の生成が少なく安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。

15 実施例 9、比較例 22 ～ 23

表一 9 の重量%の油相と水相」とを調製し、実施例 2 同様に超音波分散した懸濁油液を減圧下水相に滴下しホモミキサーで室温 20 分間乳化し、水中油乳化クリームを製造した。窒素パージしながら充填機でエポキシ樹脂で内面コートしたアルミニウムチューブに充填後シールした。

20 45℃恒温槽に保存し、経過を追って実施例 2 と同様に分析した。結果は表一 10 の如くであった。

表一 9 水中油乳化クリームの組成

	成 分 名	実施例 9	比較例 22	比較例 23
25 油相				
	レチノール (メルクノ>98%)	0.3	0.3	0.3

	Emix 80	0.6	0.6	0.0
	薔薇油	0.03	0.03	0.03
	Pemulen TR2	0.4	0.4	0.4
	トリオクタン酸グリセリル	40.0	40.0	40.0
5	デカメチルシクロペンタシロキサン	14.0	14.0	14.0
	水相			
	トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン	1.2	0.0	1.2
	トリエタノールアミン	0.0	1.5	0.0
	メチルパラベン	0.2	0.2	0.2
10	エチレンジアミン四酢酸	0.1	0.1	0.1
	エタノール	5.0	5.0	5.0
	1, 3-ブタンジオール	8.0	8.0	8.0
	モノラウリン酸デカグリセリン	1.0	1.0	1.0
	乳酸	最終PHを6.8とする適量		
15	精製水	全成分を100%とする適量		

表-10

クリーム中のレチノール残留率

	実施例9	比較例22	比較例23
経過期間（日）	180	90	90
20 レチノール	94	41	<10
残留率（%）			

実施例9が他と比較しレチノール残存率が高く安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。また、香りの変化を別途2℃で冷蔵保存したサンプルと比較官能評価したところ実施例9は殆ど変化が認められなかったが、比較例では著しい変化が認められた。これは本発明

25 に係る効果である。

- 尚、本発明の新規性と有用性を検証すべく優先権主張日以降も鋭意研究を進めたところ、本発明の条件下ではトコフェロール単独では捕捉出来ないラジカルを捕捉する事実等から、本発明の安定化剤の顕著な安定化効果はトコフェロール単独では阻止出来ない不飽和化合物類劣化の素反応を極めて有効に阻止できるメカニズムが働く結果であると思われる。
- 5

#### 産業上の利用可能性

- 前記の如く本発明は食品、栄養剤、医薬、香粧品、飼料、医療用具、化学品、樹脂やゴム等広範な産業分野で各種商品に含有または配合される不飽和化合物、特に多価不飽和化合物の化学的安定性が顕著に向上する結果、不飽和化合物とその含有物の機能、有効性が極めて長時間保持されると共に色や香りの変化が著しく緩和される等商品価値の向上に極めて効果がある安定化剤と安定化法を提供するものである。特に高い安全性が求められる上記分野で真価を発揮する技術である。
- 10
- 15 産業上の利用の実例を挙げると、本発明の優先権主張日以降既に香粧品分野への適用商品が上市され目的通りの商品価値向上が達成された。
- 他の上記分野でも複数の商品化プロジェクトが進行中であり、近い将来上市される予定である。



## 請求の範囲

1. ビタミンE類から選ばれる一種以上、およびアミノアルコール類から選ばれる一種以上とを必須成分として含有することを特徴とする不飽和化合物類とその含有物の安定化剤。
2. ビタミンE類が、 $\alpha$ トコフェロール、 $\beta$ トコフェロール、 $\gamma$ トコフェロール、 $\delta$ トコフェロール、 $\varepsilon$ トコフェロール等の各種異性体および／またはそのエステル類、各トコフェロールに対応するトコトリエノールの各異性体および／またはそのエステル類等の一種以上から選択されたものであることを特徴とする請求項1に記載の不飽和化合物類とその含有物の安定化剤。
3. アミノアルコール類が、分子内に一以上隣接した脂肪族アミノ基と脂肪族アルコール基を有する構造のものおよび／またはその誘導体であることを特徴とする請求項1に記載の不飽和化合物類とその含有物の安定化剤。
4. アミノアルコール類が、化学式(1)または化学式(2)で表されR1, R2, R3, R4, R5が水素, 炭化水素類, アルコール類, 糖類, 炭水化物類, アミン類の一種以上を含むものおよび／またはその誘導体であることを特徴とする請求項1に記載の不飽和化合物類とその含有物の安定化剤。

化学式(1)

R1 R2 R3

| | |

H—O—C—C—C—O—H

| | |

R4NH2R5

化学式(2)

R1 R3

| |

H—O—C—C—NH2

| |

R2 R4

5. アミノアルコール類が両親媒性を有し油水両相の界面活性物質又は分散性物質であることを特徴とする請求項 1 に記載の不飽和化合物類とその含有物の安定化剤。
6. ビタミンE類、アミノアルコール類の他にカテキン類、タンニン類
5. フラボノイド類等の一種以上から選ばれるポリフェノール類を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の不飽和化合物類とその含有物の安定化剤。
7. 両親媒性の界面活性物質およびまたは分散性物質を請求項 1 ないし 5 の安定化剤と共存させることを特徴とする不飽和化合物類とその含有物の安定化法。
10. 8. 不飽和化合物類がレチノイド類、カロチノイド類、イソプレノイド類、多価不飽和脂肪酸類、油脂類、精油類、ビタミンD類、ビタミンK類、補酵素Q類等の多価不飽和化合物類であることを特徴とする請求項 1 に記載の不飽和化合物類とその含有物の安定化剤。
15. 9. 不飽和化合物類および／または多価不飽和化合物類を含む食品、栄養剤、飼料、医薬、化粧品、医療器具、化学品、樹脂やゴム等に請求項 1 ないし 7 に記載の安定化剤を配合することを特徴とする安定化法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08495

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C09K15/20, C11B5/00, A61K47/22, A61K47/18,  
C08K5/1545, A23L1/302

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C09K15/20, C11B5/00, A61K47/22, A61K47/18,  
C08K5/1545, A23L1/302

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	GB, 1193027, A (Hoffman-La Roche & Co., A.-G.), 28 May, 1970 (28.05.70), (Family: none)	1-5, 7-9 6
P, X	JP, 11-335284, A (Isehan K.K.), 07 December, 1999 (07.12.99), Par. No. [0074], (Family: none)	1-9
X Y	JP, 5-320048, A (Shiseido Co., Ltd.), 03 December, 1993 (03.12.93), Claims; (Family: none)	1-5, 7-9 6
X Y	JP, 4-96992, A (Kao Corporation), 30 March, 1992 (30.03.92), Claims; examples 3, 4 (Family: none)	1, 2, 5, 7-9 6
Y	US, 5648377, A (Indena Societa Perazioni), 15 July, 1997 (15.07.97), & JP, 7-196534, A	6
X	JP, 61-7382, A (Yuki Gosei Yakuhin Kogyo K.K.), 14 January, 1986 (14.01.86), Claims (Family: none)	1, 2, 5, 7-9 6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 February, 2001 (22.02.01)

Date of mailing of the international search report  
06 March, 2001 (06.03.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C09K15/20, C11B5/00, A61K47/22, A61K47/18,  
C08K5/1545, A23L1/302

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C09K15/20, C11B5/00, A61K47/22, A61K47/18,  
C08K5/1545, A23L1/302

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	GB, 1193027, A (HOFFMAN-LA ROCHE & Co., A. -G.) 28.5月.1970(28.05.70) (ファミリーなし)	1-5, 7-9 6
P, X	JP, 11-335284, A (株式会社伊勢半) 7.12月.1999(07.12.99) 【0074】欄参照 (ファミリーなし)	1-9
X Y	JP, 5-320048, A (株式会社資生堂) 3.12月.1993(03.12.93)特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-5, 7-9 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23.02.01

国際調査報告の発送日

06.03.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 陽子

印

4V 9279

電話番号 03-3581-1101 内線 3483

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 4-96992, A (花王株式会社) 30.3月.1992(30.03.92)、特許請求の範囲と実施例3, 4参照 (ファミリーなし)	1, 2, 5, 7~9 6
Y	US, 5648377, A (INDENA SOCIETA PERAZIONI) 15.7月.1997(15.07.97)&JP, 7-196534, A	6
X	J P, 61-7382, A (有機合成薬品工業株式会社) 14.1月.1986(14.01.86)特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 2, 5, 7~9 6